

PADRONIZAÇÃO DE EXCIPIENTES PARA CÁPSULAS GELATINOSAS DURAS CONTENDO O EXTRATO SECO DE VALERIANA OFFICINALIS

MARINA DO NASCIMENTO ¹
BRUNA GALDORFINI CHIARI-ANDRÉO ¹
THALITA PEDRONI FORMARIZ PILON ¹

RESUMO

Neste artigo foi realizada a avaliação de quatro diferentes excipientes para encapsulação do extrato seco de Valeriana officinalis, sendo para isto empregadas diferentes misturas de componentes convencionalmente empregados para esta finalidade. Os principais fatores que influenciam as propriedades dos pós e consequente enchimento de cápsulas gelatinosas duras são: o fluxo, a ausência de adesão e a coesividade. A determinação da densidade aparente tem como importância a escolha do tamanho adequado da cápsula. O controle de qualidade das cápsulas contendo quatro diferentes tipos de excipiente e o extrato seco de Valeriana officinalis foi realizado através do peso médio e do tempo de desintegração do fármaco em três tipos de meios de dissolução (água, suco de laranja e leite). Os resultados de peso médio das cápsulas contendo quatro diferentes tipos de excipiente e o extrato seco de Valeriana officinalis estão dentro dos limites de variação. Além disso, o tempo de desintegração das cápsulas contendo os quatro diferentes tipos de excipiente e o extrato seco de Valeriana officinalis também estão dentro dos limites aceitáveis de dissolução (30 minutos) nos três meios de dissolução. Dessa forma, o extrato seco de Valeriana officinalis, pode ser ingerido com água, suco e leite e também manipulado com os quatro diferentes tipos de excipientes de diferentes polaridades.

Palavras-chave: Cápsulas gelatinosas duras. Avaliação de excipientes. Extrato seco de Valeriana officinalis.

¹ Curso de Farmácia do Centro Universitário de Araraquara – UNIARA.

STANDARDIZATION OF EXCIPIENTS FOR HARD GELATIN CAPSULES CONTAINING DRY EXTRACT OF VALERIANA OFFICINALIS

ABSTRACT

In this paper the assessment of four different excipients to encapsulate the dry extract of *Valeriana officinalis* was performed, using different mixtures of conventional raw materials used to this end. The main factors that influence the properties of powders and also the filling of hard capsules are: the flow, the absence of adhesion and cohesiveness. Determination of apparent density is as important to choose the appropriate size of the capsule. Quality control of capsules containing four different types of excipients and the dry extract of *Valeriana officinalis* was done through the average weight and drug disintegration time in three types of dissolution media (water, orange juice and milk). The results of the average weight of capsules containing four different excipient and dry extract of *Valeriana officinalis* are within the limits of variation. Furthermore, the disintegration time capsules containing four different excipient and dry extract of *Valeriana officinalis* are well within acceptable limits for dissolution (30 minutes) in three dissolution media. Thus, the dry extract of *Valeriana officinalis* may be ingested with water, fruit juice and milk, and also be manipulated with the four types of excipients of different polarities.

Keywords: Hard gelatin capsules. Assessment of excipients. Dry extract of *Valeriana officinalis*.

INTRODUÇÃO

O extrato seco de *Valeriana officinalis* é um dos fitoterápicos mais prescritos e dispensados em farmácias magistrais, principalmente na forma farmacêutica de cápsulas gelatinosas duras. Esse fitoterápico apresenta diversas indicações terapêuticas, entre elas a neurastenia, na angústia, na histeria, na irritabilidade, na insônia de fundo nervoso, nas palpitações nervosas, nos espasmos gastrintestinais, na asma e nos broncoespasmos de origem nervosa, sendo também utilizado como coadjuvante em tratamentos de epilepsia e de distúrbios da menopausa. De maneira geral, é utilizado como sedativo e relaxante. A dose varia de 100 a 400 mg do extrato seco ao dia, sendo administrado de 24/24h, de 12/12h ou de 8/8h (HOGHTON, 1999; BATISTUZZO et al., 2006).

Considerando a importância das cápsulas gelatinosas duras e do processo de encapsulação para as farmácias magistrais, principalmente por ser um processo simples, que permite a veiculação de princípios ativos diferenciados, grande atenção tem sido dada à padronização de excipientes. Esta é uma etapa importante e necessária para a obtenção dessas formas farmacêuticas magistrais para garantir facilidade de manipulação, segurança no processo de manipulação, além de contribuir para a minimização de erros farmacotécnicos assegurando eficácia, segurança e qualidade dessas preparações (LAMOLHA et al., 2014).

A literatura mostra que padronizar um excipiente não significa apenas desenvolver uma mistura de excipientes com a finalidade de facilitar a adição dos mesmos às formulações. Para padronizar excipientes o farmacêutico magistral deve definir o melhor excipiente ou suas associações para que as cápsulas manipuladas atendam aos requisitos farmacotécnicos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos propostos para cada fitoterápico (FERREIRA, 2008).

Nesse contexto, se faz necessária a escolha individualizada dos excipientes para as cápsulas magistrais, de acordo com as características de cada fitoterápico sendo possível assegurar a estabilidade, biodisponibilidade, aceitabilidade e facilidade de administração (ANSEL JR, 2002).

Dessa maneira, o presente artigo tem como objetivo a padronização de excipientes para manipulação de cápsulas gelatinosas duras contendo o extrato seco de *Valeriana officinalis* de 150 mg. Para isto foram empregados ensaios para determinação da densidade aparente, peso médio e teste do perfil de desintegração em diferentes meio de dissolução convencionalmente utilizados pela população, como suco de frutas, água e leite.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenvolvimento dos excipientes

Foram propostas quatro misturas de excipientes, sendo que para isto foram empregadas matérias-primas convencionalmente utilizadas, como o amido, a lactose, o estearato de magnésio, o talco, o lauril sulfato de sódio e o aerosil®.

Dessa forma, vale ressaltar, que após a pesagem dos pós, foi realizada mistura dos mesmos pela técnica de diluição geométrica, com auxílio de gral e pistilo.

Determinação da densidade aparente do fármaco e do excipiente

A determinação da densidade aparente do fármaco e dos excipientes foi realizada de acordo com o método de compactação de pós em proveta (VIANA et al., 2006).

Uma massa conhecida (10g) do extrato seco de *Valeriana officinalis* (All Chesmistry, All 51566) foi transferida para uma proveta graduada para obtenção de seu volume, sendo que para tal foram realizadas leves batidas até que não se observasse mudança de volume. Esse mesmo procedimento foi realizado para os excipientes.

Preenchimento das cápsulas

Após determinação tamanho das cápsulas a serem empregadas (Tabela 1), adicionou-se a mistura dos pós no encapsulador (TEPRON 3) com o auxílio de uma espátula e de um compactador para que o enchimento dos invólucros fosse uniforme.

O procedimento foi repetido para cada um dos excipientes desenvolvido.

Tabela 1. Tabela orientativa sobre a capacidade volumétrica dos diferentes tamanhos de cápsulas gelatinosas duras (AULTON, 2005).

Tamanho (n°)	Volume (mL) Parke Davis
000	1,37
00	0,95
0	0,68
1	0,50
2	0,37
3	0,30
4	0,21
5	0,13

Determinação do peso médio das cápsulas obtidas

Com o auxílio de balança analítica (Quimis®), 20 cápsulas gelatinosa duras contendo o extrato seco de Valeriana officinalis com os seus diferentes excipientes foram pesadas individualmente. Com base nos resultados, o peso médio e o coeficiente de variação dos valores obtidos foram calculados.

O peso médio foi determinado pelas diferenças de massas entre as cápsulas cheias e vazias (ANSEL et al., 2000; AULTON, 2005).

Avaliação do perfil de desintegração

Os ensaios de desintegração foram realizados de acordo com a Farmacopeia Brasileira (5ª edição, 2010). Foram utilizadas seis cápsulas gelatinosa duras contendo o extrato seco de Valeriana officinalis com os seus diferentes excipientes. Adicionou-se uma cápsula em cada um dos seis tubos da cesta. O procedimento foi repetido utilizando-se água, suco de laranja e leite mantidos a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ como meios de dissolução. Ao final de 30 minutos, o movimento da cesta foi parado e as condições das cápsulas foram observadas em cada um dos tubos (PRISTA et al., 1995; ANSEL et al., 2000; GENNARO, 2004).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Desenvolvimento dos excipientes

A Tabela 2 demonstra a combinação de matérias-primas e suas respectivas concentrações utilizadas para a obtenção dos excipientes a serem avaliados, denominados como 1, 2, 3 e 4.

O lauril sulfato de sódio foi empregado na composição dos excipientes como agente desintegrante, por favorecer a molhabilidade dos pós, reduzindo a tensão interfacial uma vez que essas formulações não requerem um $\text{pH} < 5$. Pois, estudos suscitam dúvidas sobre a eficiência na adição deste componente em cápsulas gelatinosas duras que requerem um $\text{pH} < 5$ uma vez que ocorre à formação de um precipitado menos solúvel de gelatina (ZHAO et al., 2004).

O aerosil® (dióxido de silício coloidal) é uma matéria-prima amplamente empregada na obtenção de cápsulas e comprimidos, agindo como diluente, adsorvente, além de apresentar características adequadas de fluxo (BRITES e MOREIRA, 2006; DE MARIA e SANTINHO, 2008).

O estearato de magnésio e o talco atuam como diluentes e auxiliam no escoamento do pós, para permitir o enchimento de invólucros, no caso de cápsulas gelatinosas, e de matrizes, no caso do processo de compressão de comprimidos (FIGER e RICCI-JÚNIOR, 2012).

A lactose, no caso da utilização em excipientes para cápsulas, é empregada como diluente, visando o enchimento dos invólucros (FIGER e RICCI-JÚNIOR, 2012).

Tabela 2. Composição percentual dos excipientes estudados

<i>Excipientes</i>		<i>Concentração (%)</i>	<i>Valor Teórico(g)</i>	<i>Valor Real (g)</i>
1	Lauril Sulfato de Sódio	1	0,1000	0,1035
	Aerosil	1	0,1000	0,1034
	Estearato de Magnésio	0,5	0,0500	0,0542
	Talco	3	0,3000	0,3009
	Amido	q.s.p. 100	9,4500	9,4550
2	Amido	99	9,9000	9,9092
	Estearato de Magnésio	1	0,1000	0,1047
3	Lactose	99	9,9000	9,9233
	Estearato de Magnésio	1	0,1000	0,1038
4	Talco	99	9,9000	9,9084
	Estearato de Magnésio	1	0,1000	0,1018

Determinação da densidade aparente do fármaco e do excipiente

Os resultados obtidos do volume dos excipientes e do fitoterápico (*Valeriana officinalis*) (Tabela 3) pelo método de padronização de excipientes através da proveta mostraram que o excipiente 1 (15,5mL) ocupa um volume maior na cápsula comparado aos demais excipientes (2 [13,5mL], 3 [13,0mL] e 4 [14,8mL]) uma vez que a mistura desse excipiente provavelmente apresenta um escoamento de fluxo menor em relação aos excipientes da formulação 2 a 4 (LAMOLHA et al., 2014). Vale ressaltar que o volume ocupado de *Valeriana officinalis* na proveta foi de 15,1mL.

Tabela 3. Volume ocupado por 10g dos excipientes e do fitoterápico

<i>Excipientes</i>	<i>Volume (mL)</i>
1	15,5
2	13,5
3	13,0
4	14,8
<i>Fitoterápico</i>	<i>Volume (mL)</i>
<i>Valeriana officinalis</i>	15,1

Em seguida, foi realizado o cálculo da densidade aparente com o intuito de determinar a massa do fitoterápico (*Valeriana officinalis*) e dos excipientes, necessária para preencher o invólucro. Para assegurar a uniformidade de dose unitária durante o processo de encapsulação, o pó deve ocupar a capacidade volumétrica máxima da cápsula (ANSEL JR, 2002).

Os resultados de densidade dos excipientes e do fármaco (*Valeriana officinalis*) descritos a seguir de acordo com a Tabela 4 mostram a relação da massa sobre o volume ocupado pelas combinações de matérias-primas que geraram os excipientes 1 a 4 (Tabela 2). Esses resultados fornecem informações importantes tais como o volume que o fármaco e os excipientes irão ocupar na cápsula para que o manipulador possa determinar qual o melhor tamanho da cápsula para encapsular o fármaco.

Tabela 4. Densidade dos excipientes e do fitoterápico

<i>Excipientes</i>	<i>Densidade (g/mL)</i>
1	0,6450
2	0,7410
3	0,7770
4	0,6800
<i>Fitoterápico</i>	<i>Densidade (g/mL)</i>
<i>Valeriana officinalis</i>	0,6600

Além disso, os resultados obtidos a partir da densidade da *Valeriana officinalis* em relação à dose terapêutica de 150mg mostram que o volume (mL) de fármaco que irá ocupar o conteúdo da cápsula é de 0,230 mL. Dessa forma, pode-se concluir que o número da cápsula escolhida para o encapsulamento da *Valeriana officinalis* é a de tamanho 3 uma vez que o volume total dessa cápsula é de 0,3000 mL conforme mostra a Tabela 1. Sendo assim, para que o volume da cápsula seja totalmente preenchido deve-se adicionar 0,070 mL de volume de excipiente.

Os resultados obtidos a partir da densidade dos excipientes e do fármaco em relação ao volume permitem calcular a massa (g) que o excipiente e o fármaco irão ocupar na cápsula 3. Portanto, como foram preparadas 20 cápsulas com cada um dos excipientes, o valor obtido foi multiplicado por 20. Dessa forma, pode-se observar a quantidade de excipiente a ser utilizada. Quando utiliza-se o excipiente 1 (0,9030g – Tabela 5), as cápsulas apresentam menor massa do que quando comparadas à utilização dos excipientes 2 (1,0374g– Tabela 4), 3 (1,0780g– Tabela 4) e 4 (0,9520g – Tabela 4). Esse fato pode influenciar o processo de desintegração e o perfil de dissolução do fármaco uma vez que os dados da literatura mostram que a presença de excipientes favorece a desintegração do fármaco e seu perfil de dissolução, contribuindo para o efeito terapêutico (LAMOLHA et al., 2014). Por outro lado a massa ocupada pelo fármaco é de 3,000g em 20 cápsulas.

Tabela 5. Quantidade dos excipientes e de fitoterápico utilizada para manipular 20 cápsulas.

<i>Excipientes</i>	<i>Quantidade (g)</i>
1	0,9030
2	1,0374
3	1,0780
4	0,9520
<i>Fitoterápico</i>	<i>Quantidade (g)</i>
<i>Valeriana officinalis</i>	3,0000

Determinação do peso médio das cápsulas obtidas

De acordo com a literatura o limite de variação de peso das cápsulas deve ser de $\pm 10\%$, no caso de cápsulas gelatinosas duras que contenham até 300 mg de fitoterápico (AULTON, 2005). Assim, o limite de variação de fitoterápico (*Valeriana officinalis*) permitido para as cápsulas é de 135 a 165mg e o limite de variação para as cápsulas contendo o fitoterápico com os excipientes 1 e 3 é de 0,2160 a 0,2640g. Já o limite de variação para as cápsulas contendo o fitoterápico e o excipiente 2 é de 0,2241 a 0,2739g. Por fim, o limite de variação para as cápsulas contendo o fitoterápico e o excipiente 4 é de 0,2070 a 0,2530 g.

A literatura também mostra que pode-se tolerar, no máximo, duas unidades fora dos limites especificados em relação ao peso médio. Porém, nenhuma cápsula gelatinosa dura poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (AULTON, 2005).

Neste contexto, os resultados de peso médio das cápsulas gelatinosas duras (Tabela 6) contendo o extrato seco de *Valeriana officinalis* obtidos com os diferentes tipos de excipientes (1, 2, 3 e 4 – Tabela 1) estão dentro dos limites especificados pela literatura visto que o coeficiente de variação foi menor que 10%, além de não apresentar nenhuma unidade fora desse limite (ANSEL et al., 2000; AULTON, 2005). Portanto, todos os excipientes estudados podem ser utilizados para encapsular o extrato seco de *Valeriana officinalis*.

Tabela 6. *Peso médio e coeficiente de variação das cápsulas gelatinosas duras contendo o extrato seco de Valeriana officinalis obtidos com os diferentes tipos de excipientes*

<i>Excipientes</i>	<i>Peso médio \pm Desvio padrão(g)</i>	<i>Coeficiente de variação (%)</i>
1	0,2400 \pm 0,0083	3,4583
2	0,2490 \pm 0,0068	2,7306
3	0,2400 \pm 0,0047	1,9000
4	0,2300 \pm 0,0041	1,7200

Avaliação do perfil de desintegração

Os resultados do teste de desintegração (Tabela 7) das cápsulas contendo o extrato seco de *Valeriana officinalis* e os diferentes excipientes (1, 2, 3 e 4) mostraram que as mesmas se desintegram completamente no tempo estabelecido pela literatura, de até 30 minutos (ANSEL et al., 2002) nos diferentes meios de desintegração água, suco de laranja e leite, a temperatura de $37 \pm 1^\circ\text{C}$.

Dessa maneira, pode-se concluir que todos os excipientes e os meios de desintegração estudados podem ser utilizados para encapsular e administrar o extrato seco de *Valeriana officinalis*.

Tabela 7. Tempo médio de desintegração das cápsulas de *Valeriana officinalis* por diferentes meios de desintegração e excipientes

Excipientes	Meio de desintegração		
	Água	Suco de Laranja	Leite
1	6min. e 25s	14min. e 50s	17min. e 57s
2	8min. e 15s	17min. e 16s	19min. e 25s
3	5min. e 12s	11min. e 22s	20min. e 6s
4	6min. e 10s	13min. e 48s	6min. e 22s

O estudo do perfil de desintegração, além de permitir a determinação da adequabilidade dos excipientes 1, 2, 3 e 4 ao princípio ativo *Valeriana officinalis* também permite inferir que a água é o meio que promove a desintegração das cápsulas mais rapidamente, permitindo início de ação rápido. Além disso, é possível verificar também que o excipiente 3, na presença de água, é o excipiente que favorece a desintegração mais rápida do invólucro gelatinoso.

CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos, e nas condições experimentais empregadas pode-se concluir que os excipientes 1, 2, 3, e 4 podem ser utilizados para manipulação de cápsulas gelatinosas duras contendo o extrato seco de *Valeriana officinalis*. O peso médio das cápsulas preparadas com os quatro tipos de excipientes encontraram-se dentro dos limites especificados pela literatura visto que o coeficiente de variação foi menor que 10%, além de não apresentar nenhuma unidade fora do limite nos quatro tipos de excipientes utilizados nesse trabalho. O teste de desintegração com os quatro tipos de excipientes estão dentro do limite aceitável de desintegração do fármaco de até 30 minutos e o extrato de seco de *Valeriana officinalis* pode ser ingerido com os três tipos de líquidos de desintegração; a água, o suco e o leite uma vez que esses diferentes meios de desintegração, que apesar de interferirem no tempo de desintegração do extrato, ainda, permitem a desintegração em menos de 30 minutos.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, **Farmacopéia brasileira**, 5. ed., 2010.

ALLEN JR, L.V. **The art, science, and technology of pharmaceutical compounding**. 2nd ed. American Pharmaceutical Association, Washington, 2002. 493p.

ANSEL, H.; ALLEN, J.R.; POPOVICH, N. G. **Farmacotécnica - Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000. 568p.

- AULTON, M.E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 677p.
- BATISTUZZO, J.A.O.; ITAYA, M.; ETO, Y. **Formulário Médico Farmacêutico**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2006. 603p.
- BRITTES, J.M.; MOREIRA, A.C. Estudo de diferentes processos de mistura de pós-usados para o preparo de cápsulas em farmácias magistrais. **Revista Contexto & Saúde**, v.5, n.10, p. 47-53, 2006.
- DE MARIA, E.K.; SANTINHO, A.J.P. Nifedipina manipulada ou especialidade farmacêutica? Estudo *in vitro*. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v.2, p.31 - 36, 2008.
- FERREIRA, A.O. **Guia prático da farmácia magistral**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2008. v.1. 409p.
- FIGER, A.; RICCI-JÚNIOR, E. Estudo do perfil de dissolução de cápsulas manipuladas de diacereína. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.93, n.3, p. 392-395, 2012.
- GENNARO, A.R. **Remington: a ciência e a prática da farmácia**. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 2208 p.
- HOGHTON, P.J. The scientific basis for the reputed activity of valerian. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, London, v.51, p. 505-512, 1999.
- LAMOLHA, M.A.; CUNHA, A.G.; CASTRO, I.C.; NERI, I.M.; FERREIRA, M.C. Excipientes pré-formulados para a manipulação de cápsulas: uma realidade magistral. **Revista da Anfarmag**, n. 100, p. 48-52, jan/fev/mar, 2014.
- PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R. **Tecnologia farmacêutica**. 7. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2008. 786 p.
- VIANA, O.S.; BENIGNO JÚNIOR, J.; SILVA, R.M.F.; DE MEDEIROS, F.P.M.; GRANGEIRO JÚNIOR, S.; DE ALBUQUERQUE, M.M.; ROLIM NETO, P.J. Desenvolvimento de formulações e tecnologia de obtenção de comprimidos revestidos de efavirenz – terapia anti-HIV. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 4, p. 505-511, 2006.
- ZHAO, F.; MALAYEV, V.; RAO, V.; HUSSAIN, M. Effect of sodium lauryl sulfate in dissolution media on dissolution of hard gelatin capsule shells. **Pharmaceutical Research**, v.21, n.1, p.144-148, 2004.